

PRACA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek. Anna Łowczak

**OCENA PRZEŻYCIA CHORYCH Z ROZPOZNANIEM
OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO NEUROENDOKRYNNEGO RAKA
PŁUCA – BADANIE RETROSPEKTYWNE**

Promotor: dr hab. med. Jarosław B. Ćwikła, prof. UWM

RECENZJA

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter retrospektywnej analizy wartości leczenia chorych z rozpoznaniem wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca z próbą określenia czynników rokowniczych.

Wielkokomórkowe raki neuroendokrynnego płuca należą do nowotworów o niewielkiej częstości występowania, a niezadowalające wyniki leczenia uzasadniają prowadzenie badań w celu poprawienia rokowania chorych. Prowadzenie badań prospektywnych jest trudne z powodu rzadkości występowania, a więc wartościowe są również analizy retrospektywne.

Jedną z możliwości poprawienia wyników jest zwiększenie skuteczności systemowego leczenia stosowanego u chorych w zaawansowanym stadium omawianego nowotworu.

Opracowanie obejmuje łącznie 91 stron z podziałem na części, które przedstawiają:

- epidemiologię i etiopatogenezę, charakterystykę morfologiczną i molekularną i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym – wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego);
- uzasadnienie i cel badania;
- charakterystykę kliniczną chorych i metodykę przeprowadzonych badań;
- przegląd i omówienie uzyskanych wyników badań;
- zestawienie końcowych wniosków.

Praca zawiera również obie publikacje – będące podstawą rozprawy – wraz z wymaganymi oświadczeniami dotyczącymi współautorstwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zastawienie piśmiennictwa.

Opracowanie jest przygotowane ogólnie zadowolająco pod względem stylu i nazewnictwa. Zastrzeżenie związane jest z używaniem w tytule

pracy określenia „raka płuc” zamiast „raka płuca” oraz „olbrzymiokomórkowego” zamiast „wielkokomórkowego”, co jest stosowane w dalszej części tekstu (nazwa „olbrzymiokomórkowy” jest tłumaczeniem określenia *giant-cell*).

Charakterystyka ocenianych chorych i wykorzystanych metod badawczych oraz uzyskane wyniki są przedstawione dokładnie z wykorzystaniem licznych – starannie wykonanych i czytelnych – tabel oraz rycin. Piśmiennictwo – 60 pozycji (wymienione w kolejności cytowania) – zawiera publikacje wartościowe i istotne pod względem tematyki rozprawy oraz świadczy o znajomości zagadnień związanych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Sposób przedstawienia – w częściach początkowych rozprawy – obecnego stanu wiedzy na temat wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca wskazuje na znajomość zagadnień związanych z wymienionym nowotworem. Doktorantka odnosi się do wymienionych wyżej zagadnień w ścisłym nawiązaniu do tematyki własnych badań.

Cele badawcze obejmują określenie:

1. wartości leczenia chorych na wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca piersi pod względem czasu przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby;
2. wartości czynników rokowniczych dla obu – wymienionych wyżej (czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji – wskaźników przeżycia).

Zwracam uwagę, że wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) odnosi się do chorych leczonych paliatywnie w stadium zaawansowanym, podczas gdy dla chorych leczonych radykalnie (np. poddawanych leczeniu chirurgicznemu) – zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami oceny wyników – bardziej właściwe jest stosowanie wskaźnika przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

Populacje badane obejmują chorych na wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca (w tym – złożonego z współwystępowaniem innych typów histologicznych) leczonych w latach 2002-2018:

- z zaawansowaniem w stopniach I-IV (132 osoby) poddawanych leczeniu z różnym założeniem;
- z zaawansowaniem w stopniach I-III A (53 osoby) poddawanych leczeniu z założeniem radykalnym.

Zróźnicowanie charakterystyki klinicznej ocenianych chorych (w tym – stosowanie różnych metod leczenia) – związane z niewielką częstością występowania wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca – stanowi pewne ograniczenie w zakresie możliwości interpretowania uzyskanych wyników i formułowania wniosków. Doktorantka uwzględnia w omówieniu wymienione wyżej zastrzeżenie i wskazuje na potrzebę zweryfikowanie wyników na podstawie badania większej grupy chorych. Z drugiej strony, zgromadzenie wymienionej wyżej liczby chorych z nowotworem rzadkim i przeprowadzenie analizy zasługuje na uznanie.

Uzyskane wyniki pozwalają – według Doktorantki – na zidentyfikowanie czynników rokowniczych w wielkokomórkowym raku neuroendokrynnym płuca, którymi są:

- mniejsze zaawansowanie nowotworu;
- największy wymiar guza pierwotnego nieprzekraczający 4 cm;
- nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych;
- doszczętność resekcji.

Mediany czasu przeżycia całkowitego wyniosły w całej grupie i wśród chorych leczonych z założeniem radykalnym – odpowiednio – 17 i 52 miesiące, co jest potwierdzeniem faktu niekorzystnego rokowania i wskazuje – przede wszystkim – na podstawowe znaczenie, jakie ma

wykrycie wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca w wczesnym stadium zaawansowania.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Doktorantkę wskazują możliwość uzyskania korzyści w następstwie stosowania skojarzonego leczenia chorych na wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego płuca. Szczegółowe omówienie uzyskanych wyników zawiera analizę informacji zaczerpniętych z właściwie wybranego piśmiennictwa i uwzględnia założenia badawcze oraz wszystkie obserwacje własne Doktorantki. W całości omówienie wyników świadczy o znajomości tematyki rozprawy. Wnioski są zgodne z postawionymi celami badawczymi.

Przedstawiona do oceny rozprawa potwierdza odpowiedni poziom wiedzy teoretycznej oraz doświadczenie kliniczne Doktorantki oraz stanowi dowód możliwości samodzielnego rozwiązywania naukowych problemów.

Praca pod tytułem *OCENA PRZEŻYCIA CHORYCH Z ROZPOZNANIEM OLBRZYMIOKOMÓRKOWEGO NEUROENDOKRYNNEGO RAKA PŁUCA – BADANIE RETROSPEKTYWNE* jest zgodna z wymaganiami dla rozprawy doktorskiej i odpowiada określonym ustawowo warunkom. Zwracam się do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego / Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o

dopuszczenie lek. Anny Łowczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 8 marca 2021 roku.